

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/NL04/000888

International filing date: 20 December 2004 (20.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: NL
Number: 1025049
Filing date: 18 December 2003 (18.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 21 February 2005 (21.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

10.01.05

Bureau voor de Industriële Eigendom



Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 18 december 2003 onder nummer 1025049,

ten name van:

PHOTOBIOCHEM N.V.

te Leiden

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Werkwijze voor de bereiding van porfyrinederivaten",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 4 februari 2005

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

Mw. C.M.A. Streng

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C.M.A. Streng', written over the printed name.

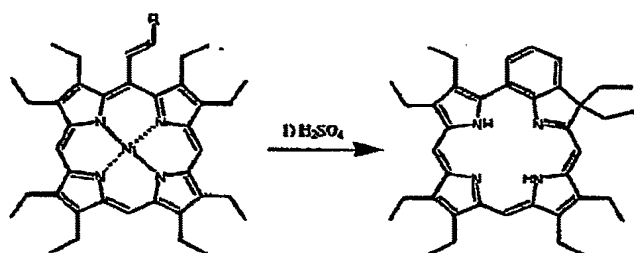
UITTREKSEL

Werkwijze voor de bereiding van een porfyrynederivaat
uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyryneverbinding.
Volgens de uitvinding wordt de meso-gesubsitueerde porfyryne-
verbinding een mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrynever-
5 binding gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubstitueerde por-
fyryneverbinding, in een vorm waarbij de porfyrinering ervan
is gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezig-
heid van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat
0 < pKa < 5; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een por-
10 fyrynederivaat dat een met de porfyrinering gefuseerde chino-
linering bezit.

Werkwijze voor de bereiding van porfyrienderivaten

De onderhavige aanvraag heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van porfyrienderivaten uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyrieverbinding.

Een dergelijke werkwijze is in het vak bekend. Meer in het bijzonder beschrijven Arnold, D. et al; J. Chem. Soc. Perkin 1, blz. 1660-1670 (1978) de vorming van benzochlorinen uitgaande van een met een meso-gesubstitueerde acrylalcohol- of acrylaldehydeporyrieverbinding.



R= CH=O of
CH₂-OH

benzochlorine

10

Een belangrijk aspect is dat dergelijke verbindingen kunnen worden bereid uitgaande van hemine en protoporphyrine, welke relatief goedkoop en in relatief grote hoeveelheden commercieel te verkrijgen zijn. Dit geldt niet voor veel andere in de literatuur beschreven porfyrienen en belemmert de toepassing ervan wezenlijk. De door Arnold beschreven werkwijze is bruikbaar voor de bereiding van gemodificeerde porfyrieverbindingen, welke een absorptiemaximum (λ_{max}) bezitten dat ten opzichte van de uitgangsporphyrine naar het rood verschoven is.

Voor diverse toepassingen van porfyrienen is het belangrijk te beschikken over porfyrieverbindingen met een λ_{max} in een specifiek golflengtebereik. Een voorbeeld hiervan zijn fotosensitizers welke gebruikt worden voor fotodynamische therapie of voor het ontsmetten van bloedproducten. Derhalve is het belangrijk te beschikken over een uitgebreid scala van chemische reacties voor het synthetiseren van dergelijke por-

fyrineverbindingen uitgaande van een andere porfyryneverbinding, zoals, maar niet beperkt tot, hemine en protoporfyrine.

5 rinederivaten met een gewijzigde λ_{max} . De onderhavige uitvin-
ding beoogt ook een werkwijze te verschaffen voor de berei-
ding van porfyriinderivaten welke een verhoogd hydrofiel ka-
rakter bezitten, welke porfyriinderivaten daardoor beter ge-
schikt kunnen zijn voor farmaceutische toepassingen.

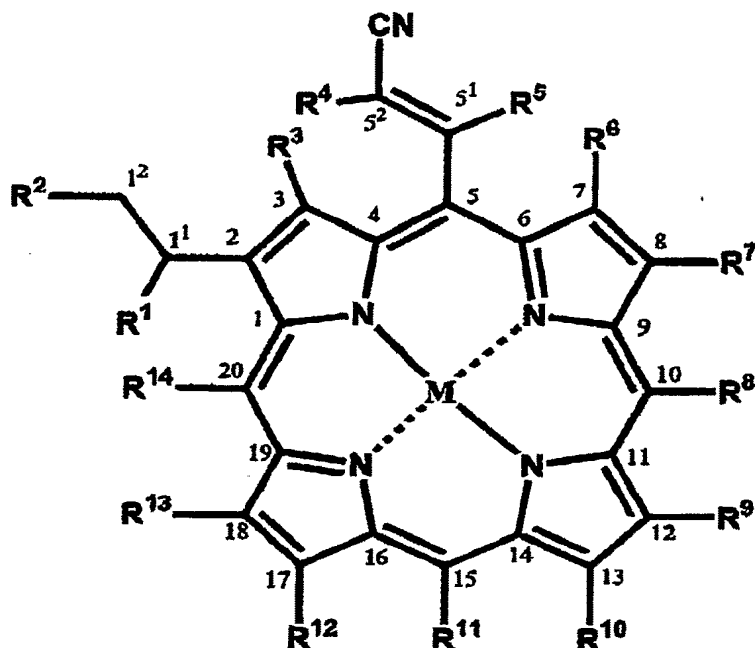
10 Hiertoe wordt de werkwijze volgens de uitvinding geken-
merkt doordat als de meso-gesubsitueerde porfyrineverbinding
een mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrineverbinding
wordt gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfy-
rineverbinding, in een vorm waarbij de porfyринering ervan is
15 gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezigheid
van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat $0 < \text{pK}_a < 5$; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een porfyri-
nederivaat dat een met de porfyринering gefuseerde chinoline-
ring bezit, en het tweewaardige metaalion optioneel wordt
20 verwijderd of vervangen door een ander metaalion.

Verrassenderwijze is een geheel nieuw type reactie gevonden waarmee in een porfyrinemolecuul een uit 3 gefuseerde ringen gevormd ringsysteem wordt gevormd, in het bijzonder chinolineporfyrinen, welke geheel nieuwe verbindingen zijn.

25 Deze nieuwe verbindingen bezitten een aromatisch stikstof-atoom dat bijdraagt aan het hydrofiele karakter van de nieuwe verbindingen, en daarmee aan een verhoogde oplosbaarheid

De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding is zeer geschikt gebleken om verbindingen te bereiden uitgaande van
30 een verbinding met de formule (I):

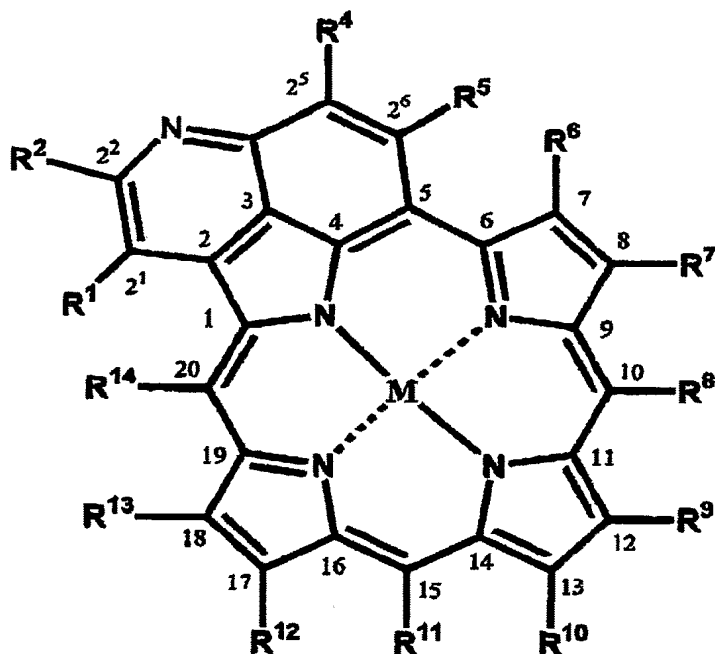
(I)



waarbij

- 5 R^1 , R^2 onafhankelijk van elkaar waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8}) alkyl, of lineaire of vertakte $(C_{1-8})C(O)O$ alkyl voorstellen;
- R^3 H of (C_{1-2}) alkyl voorstelt;
- R^4 en R^5 , onafhankelijk van elkaar, waterstof, nitril,
- 10 of (C_{1-4}) alkyl voorstellen;
- R^6 H of (C_{1-8}) alkyl voorstelt;
- R^7 tot R^{12} , onafhankelijk van elkaar, waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8}) alkyl, , lineaire of vertakte $CH_3(CH)_n C(O)O(C_{1-8})$ alkyl, waarbij n een geheel getal is van 0
- 15 tot 4, $CH_2=CH-$, een monocyclische of bicyclische (C_3-C_{12}) aryl, en R^8 , R^{11} , en R^{14} daarenboven een met R^4 en R^5 gesubstitueerde acrylontrilgroep kunnen voorstellen, waarbij R^4 en R^5 de voor R^4 en R^5 gegeven betekenissen hebben;
- en
- 20 M een tweewaardig metaalion voorstelt,
- welke verbinding met de formule (I) wordt omgezet tot het overeenkomstige porfyriinderivaat met de formule (II) dat een met de porfyriering gefuseerde chinolinerings bezit

(II)



waarbij de substituenten de hiervoor gegeven betekenis hebben, en afhankelijk van de betekenis van R^8 , R^{11} , en R^{14} en het corresponderen van een aanliggende R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , en R^{13} met R^3 optioneel meer dan een met de porfyriering gefuseerde chinolinerings aanwezig is.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrieverbinding bij voorkeur bereid door inbrengen van een formylrest op een mesoplaats van een porfyrieverbinding, waarna de aldus gevormde mesoformylporfyriene wordt omgezet tot het mesoacrylonitrilderivaat, en met meer voorkeur wordt de gevormde mesoformylporfyriene omgezet tot de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrieverbinding door reactie met diëthylfosfonoacetonitril. In geval een substituent een arylgroep is, is de arylgroep gebruikelijk fenyl, naftyl of anthraceen.

Aldus kunnen op eenvoudige wijze het voor het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding te gebruiken uitgangsmateriaal, het mesoacrylonitrilderivaat, worden verkregen. Gebruikelijk zal de porfyrieverbinding waarvan wordt

uitgegaan op ten minste één mesoplaats een waterstofatoom bevatten.

Een gunstige uitvoeringsvorm wordt hierdoor gekenmerkt dat de porfyrineverbinding waarvan wordt uitgegaan

5 wordt gekozen de groep van i) hemine, en ii) heem.

Het synthetiseren van porfyrieverbindingen, in het bijzonder op grote schaal (honderd gram of meer) en met hoge zuiverheid is tot op heden steeds een probleem geweest. De eenvoudige chemische reactie volgens de uitvinding maakt het mogelijk verbindingen met uitstekende opbrengst en goede zuiverheid na beperkte zuivering te verkrijgen.

Voor het uitvoeren van een reactie volgens de uitvinding wordt bij voorkeur gekenmerkt doordat als het tweewaardige metaalion Ni^{2+} wordt gebruikt.

15 Hiermee blijken goede opbrengsten te kunnen worden be-
reikt. Indien gewenst kan het metaalion na reactie weer wor-
den verwijderd of worden vervangen, op in het vak algemeen
bekende wijze (Hiermee blijken goede opbrengsten te kunnen
worden bereikt. Indien gewenst kan het metaalion na reactie
20 weer worden verwijderd of worden vervangen, op in het vak al-
gemeen bekende wijze (Referenties: Fuhrop, J.H. et al in
Porfyrins and Metalloporfyrins, Smith, K.M.; Ed Elsevier: Am-
sterdam, 1975; blz. 185 en blz. 795-798. Buchler, J.W.; In
The Porfyrins; Dolphin, D.; Ed.; Academic Press, New York
25 1978, Vol 1A, blz. 389. Sanders et al.; In *The Porfyrin Hand-
book*, Kadish, K.M., Smith, K.M. en Guillard, R.; Ed.; Academic
Press, San Diego, 2000, Vol 3, Chapter 15, blz. 3- 40. demet-
alleren van porfyrines: Fuhrop, J.H. et al in *Porfyrins and
Metalloporfyrins*, Smith, K.M.; Ed Elsevier: Amsterdam, 1975;
30 blz. 195-207 en blz. 243-247.

Voor het uitvoeren van de reactie volgens de uitvinding met een Brönsted-zuur geniet het, voor het bereiken van goede opbrengsten en zuiverheden, de voorkeur om bij gebruik van een Brönsted-zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$, de reactie uit te voeren bij een temperatuur boven 140°C .

Verder heeft de uitvinding betrekking op vier specifieke verbindingen gekozen uit de groep bestaande uit - chinolino-[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesopor-

fyrinatodimethylesternikkel(II) is.

- 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II);

5 - 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-grs]-18-demethyl-18-de(2-methoxycarbonylethyl)-mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II); en

4 - chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II).

10 Meer algemeen heeft de uitvinding betrekking op elke porfyrieverbinding welke een gefuseerde chinolinegroep omvat zoals te zien in de formule II.

Tenslotte heeft de uitvinding betrekking op een mesoacrylonitrilporfyriene bruikbaar als uitgangspunt voor de
15 bereiding van een corresponderend chinolineporfyrienderivaat.

De uitvinding zal thans worden toegelicht aan de hand van het volgende uitvoeringsvoorbeeld, en onder verwijzing naar de tekening, waarbij

Schema S1 de omzetting weergeeft van hemine tot het
20 overeenkomstige acrylnitrilderivaat via het formyllderivaat; en

Schema S2 de omzetting weergeeft van het acrylnitrilderivaat van schema 1 tot het chinolinoporfyriene volgens de uitvinding.

25

UITVOERINGSVOORBEELD

Stap A

Protoporfyrinedimethylester (Sato Pharmaceuticals Ltd, Tokyo, Japan) werd gebruikt voor de bereiding van mesoporfyrinedimethylester (1) volgens de werkwijze beschreven door
30 Fuhrop, J.H. et al (Porfyryns and Metalloporfyryns, supra).
110 g (0,18 mol) Mesoporfyrinedimethylester (1), opgelost in 1,5 l dimethylformamide dat 0,2 mol nikkel(II)acetaat bevatte, werd gedurende 15 minuten onder terugvloeiing verwarmd. Na afdampen van het oplosmiddel onder vacuüm bij 80°C
35 leverde de daaropvolgende chromatografie over silicagel 103 gram (0,16 mol, 86%) van het mesoporfyrinedimethylesternikkelcomplex 2 op.

Stap B

Een Vilsmeier-formylering werd uitgevoerd met methylformanilide en POCl_3 in 1,2-dichloorethaan (Vilsmeier, A. et al, Ber. 60, p. 119, (1927); Minkin et al., Chem. Rev. 74, p. 87-99 (1974)). Dit levert een mengsel op van monoformylderivaten 3a - 3d.

Stap C

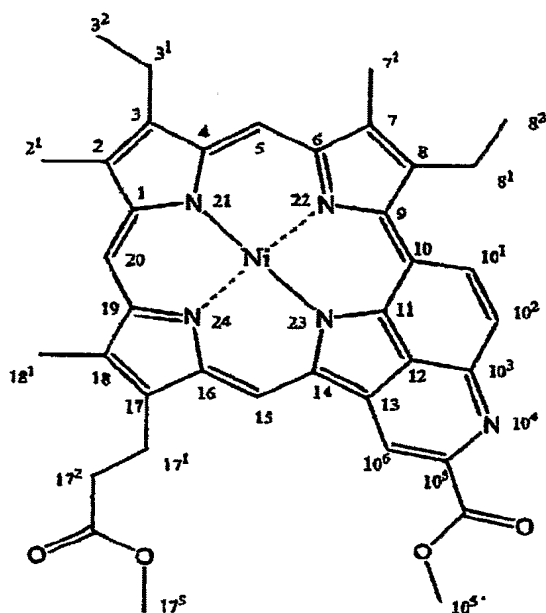
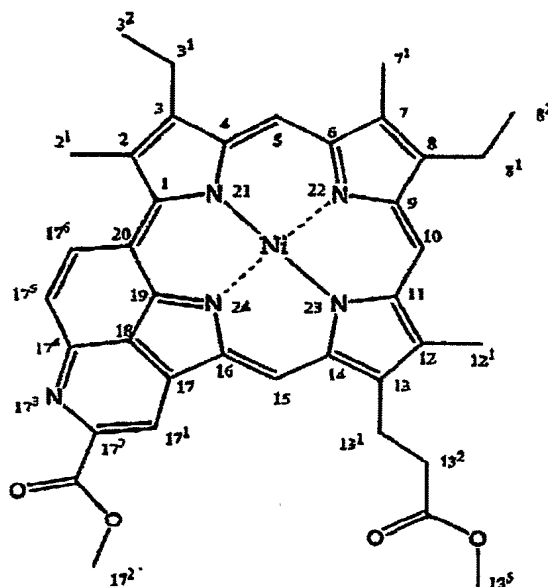
10 Het bij stap B verkregen mengsel van vier monofor-
mylderivaten 3a - 3d werd omgezet tot de corresponderende
meso-acrylonitril-derivaten 4a - 4d via een Horner-Emmens re-
actie (Van den Berg, E.M.M. et al Recl. Chim. Trav. Pays-Bas, 109(3), p. 160-167 (1990), Boutagy et al. Chem. Rev. 74, p.
15 87-99, (1974)) met het anion van diëthylfosfonoacetonitril.
Kristallisatie van het productmengsel uit dichloor-
methaan/hexanen door afdampen van dichloormethaan leverde 6,6
gram zuiver isomeer 4a op. De moederloog bevatte in hoofdzaak
4b en 4d, welke via een daaropvolgende kristallisatie en
20 kristallijn materiaal opleverde dat uit 4b en 4d (63 gram)
bestond in een verhouding van 1:2. De vier isomeren 4a - 4d
werden gevormd in een verhouding van $4a:4b:4c:4d=1:1:0,4:2$.
Deze verhouding stemt overeen met de verwachting. De intro-
ductie van een formylgroep op plaats 20 (3d) ondervindt de
25 minste mate van sterische hindering omdat de kleinste
(methyl)groepen daar aanwezig zijn. Bij de vorming van 3a en
3b is de sterische hindering het gevolg van één methylgroep
en een grotere ethylgroep, terwijl de vorming van 3c een meer
belemmerende sterische interactie omvat met twee ethylgro-
30 epen.

Stap D

Het onder terugvloeiing van zuiver 4a in trichloorazijn-
zuur bij 196°C leidt verrassenderwijze tot een nieuw chinoli-
35 neporfyryne-product (5a). De λ_{max} van deze nieuwe verbinding
5a is in vergelijking met mesoporfyrynedimethylester 1 naar
het rood verschoven (respectievelijke waarden voor λ_{max} zijn:
567 nm en 638 nm).

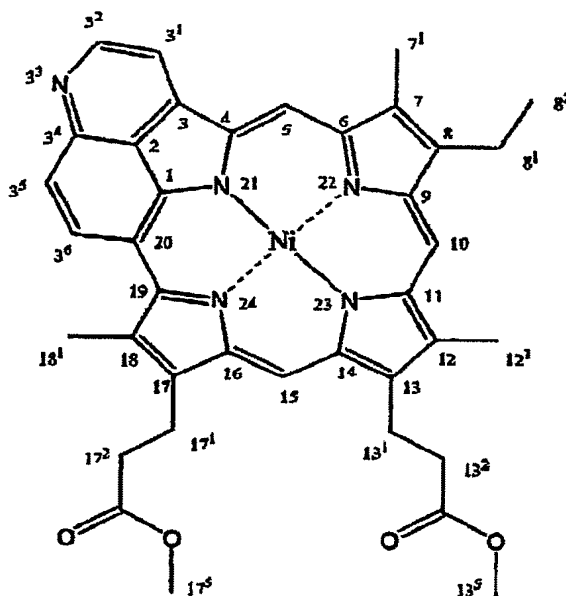
De behandelingen van het mengsel van 4b en 4d leverden een mengsel op van 5b, 5c en 5d.

Desgewenst kan het gebruikte metaalion (hier nikkel) op gebruikelijke wijze worden verwijderd (5 min. gec. zwavelzuur bij kamertemperatuur, de tijd die nodig was om geheel in oplossing te gaan), onder oplevering van de overeenkomstige verbindingen 6a - 6d. De namen voluit zijn weergegeven in tabel 1. Bijzonder hierbij is dat de maximale absorptiegolflengte is gelegen bij 680 nm, dat is erg lang voor geheel onverzadigde porfyrineringsystemen.

5b5c

15

20

5d

5

Tabel 1

Overzicht van de verbindingen van de schema's S1 en S2.

10

- | | | |
|----|-----------|--|
| | <u>1</u> | mesoporphyrindimethylester |
| | <u>2</u> | nikkel (II) mesoporphyrinatodimethylester |
| | <u>3a</u> | nikkel (II) -5-formylmesoporphyrinato dimethylester |
| | <u>3b</u> | nikkel (II) -10-formylmesoporphyrinato dimethylester |
| 15 | <u>3c</u> | nikkel (II) -15-formylmesoporphyrinato dimethylester |
| | <u>3d</u> | nikkel (II) -20-formylmesoporphyrinato dimethylester |
| | <u>4a</u> | nikkel (II) -5-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di- |
| | | methylester |
| | <u>4b</u> | nikkel (II) -10-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di- |
| 20 | | methylester |
| | <u>4c</u> | nikkel (II) -15-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di- |
| | | methylester |
| | <u>4d</u> | nikkel (II) -20-(2-cyanovinyl)mesoporphyrinato di- |
| | | methylester |

5a nikkel(II)chinolino[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporphyrinato dimethylester

5b nikkel(II)-2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrinato dimethylester

5c nikkel(II)-2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-qrst]-18-demethyl-17-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrinato dimethylester

5d nikkel(II)chinolino[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporphyrinato dimethylester

6a chinolino[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporphyrin dimethylester

6b 2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrin dimethylester

6c 2-methoxycarbonylchinolino[4,5,6,7-qrst]-18-demethyl-17-de(2-methoxycarbonylethyl)mesoporphyrin dimethylester

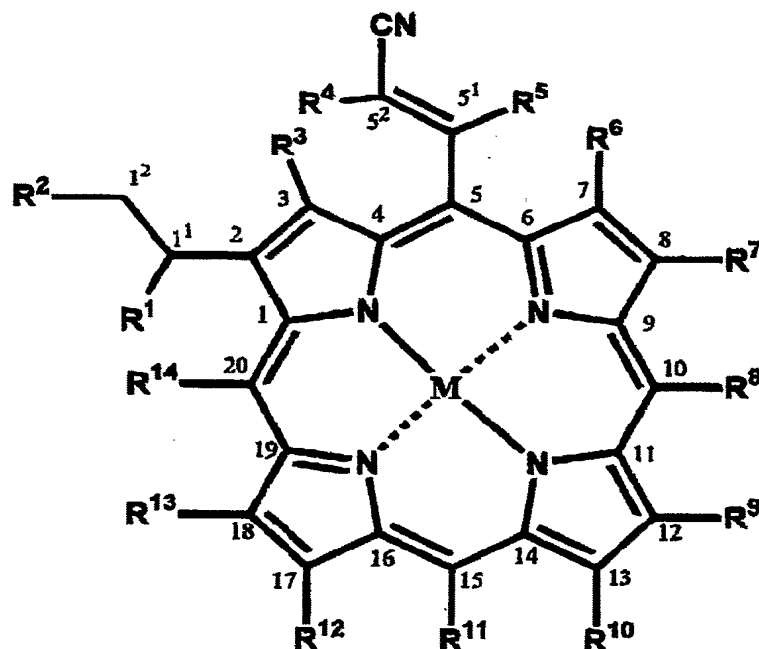
6d chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-demethyl-3-deethylmesoporphyrin dimethylester.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor de bereiding van een porfyriinderivaat uitgaande van een meso-gesubsitueerde porfyriineverbinding, met het kenmerk, dat als de meso-gesubsitueerde porfyriineverbinding een mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyriineverbinding wordt gebruikt, welke mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyriineverbinding, in een vorm waarbij de porfyriinering ervan is gecomplexeerd met een tweewaardig metaalion, in aanwezigheid van een agens gekozen uit a) een zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$; en b) een Lewis-zuur, wordt omgezet tot een porfyriinderivaat dat een met de porfyriinering gefuseerde chinolinerings bezit, en het tweewaardige metaalion optioneel wordt verwijderd of vervangen door een ander metaalion.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyriineverbinding met de formule (I) wordt gebruikt,

(I)



waarbij

R^1 , R^2 onafhankelijk van elkaar waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8}) alkyl, of lineaire of vertakte $(C_{1-8})C(O)O$ alkyl voorstellen;

5 R^3 H of (C_{1-2}) alkyl voorstelt;

R^4 en R^5 , onafhankelijk van elkaar, waterstof, nitril, of (C_{1-4}) alkyl voorstellen;

R^6 H of (C_{1-8}) alkyl voorstelt;

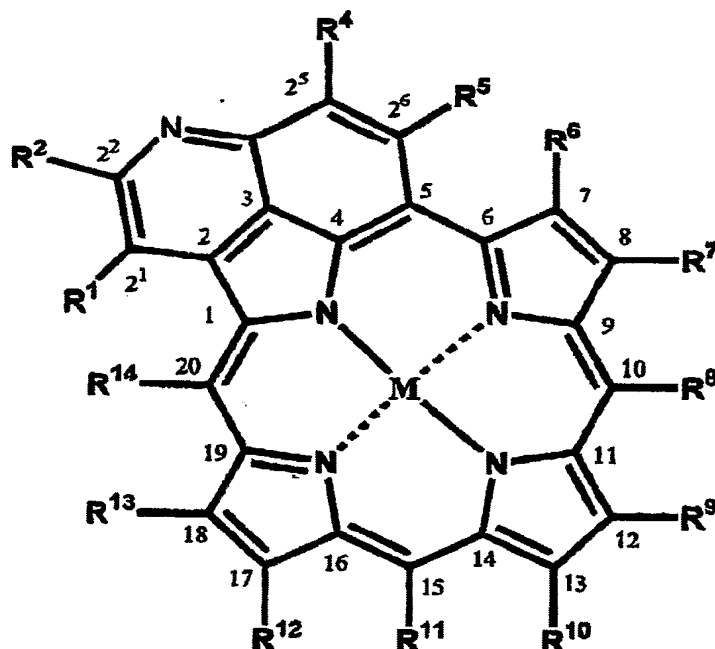
10 R^7 tot R^{12} , onafhankelijk van elkaar, waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-8}) alkyl, , lineaire of vertakte $CH_3(CH)_nC(O)O(C_{1-8})$ alkyl, waarbij n een geheel getal is van 0 tot 4, $CH_2=CH-$, een monocyclische of bicyclische (C_3-C_{12}) aryl, en R^8 , R^{11} , en R^{14} daarenboven een met R^4 en R^5 gesubstitueerde acrylonitrilgroep kunnen voorstellen, waarbij R^4 en R^5 de
15 voor R^4 en R^5 gegeven betekenissen hebben;

en

M een tweewaardig metaalion voorstelt,

welke verbinding met de formule (I) wordt omgezet tot het overeenkomstige porfyriederivaat met de formule (II) dat
20 een met de porfyriering gefuseerde chinolinering bezit voorstellen,

(II)



waarbij de substituenten de hiervoor gegeven betekenis hebben, en afhankelijk van de betekenis van R^8 , R^{11} , en R^{14} en het corresponderen van een aanliggende R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , en R^{13} met R^3 optioneel meer dan een met de porfyriering gefuseerde chinolinerings aanwezig is.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrieverbinding wordt bereid door inbrengen van een formylrest op een mesoplaats van een porfyrieverbinding, waarna de aldus gevormde mesoformylporfyriene wordt omgezet tot het mesoacrylonitrilderivaat.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de gevormde mesoformylporfyriene wordt omgezet tot de mesoacrylonitril-gesubstitueerde porfyrieverbinding door reactie met diëthylfosfonoacetonitril.

5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, met het kenmerk, dat de porfyrieverbinding waarvan wordt uitgegaan wordt gekozen de groep van i) hemine, en ii) heem.

6. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat als het tweewaardige metaalion Ni^{2+} wordt gebruikt.

7. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat bij gebruik van een Brönsted-zuur waarvoor geldt dat $0 < pK_a < 5$, de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur boven $140^\circ C$.

8. Porfyrieverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, met het kenmerk, dat deze chinolino-[4,5,6,7-efg]-7-demethyl-8-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

9. Porfyrieverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, met het kenmerk, dat deze 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-jkl]-12-demethyl-13-de(2-methoxycarbonylethyl)-mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

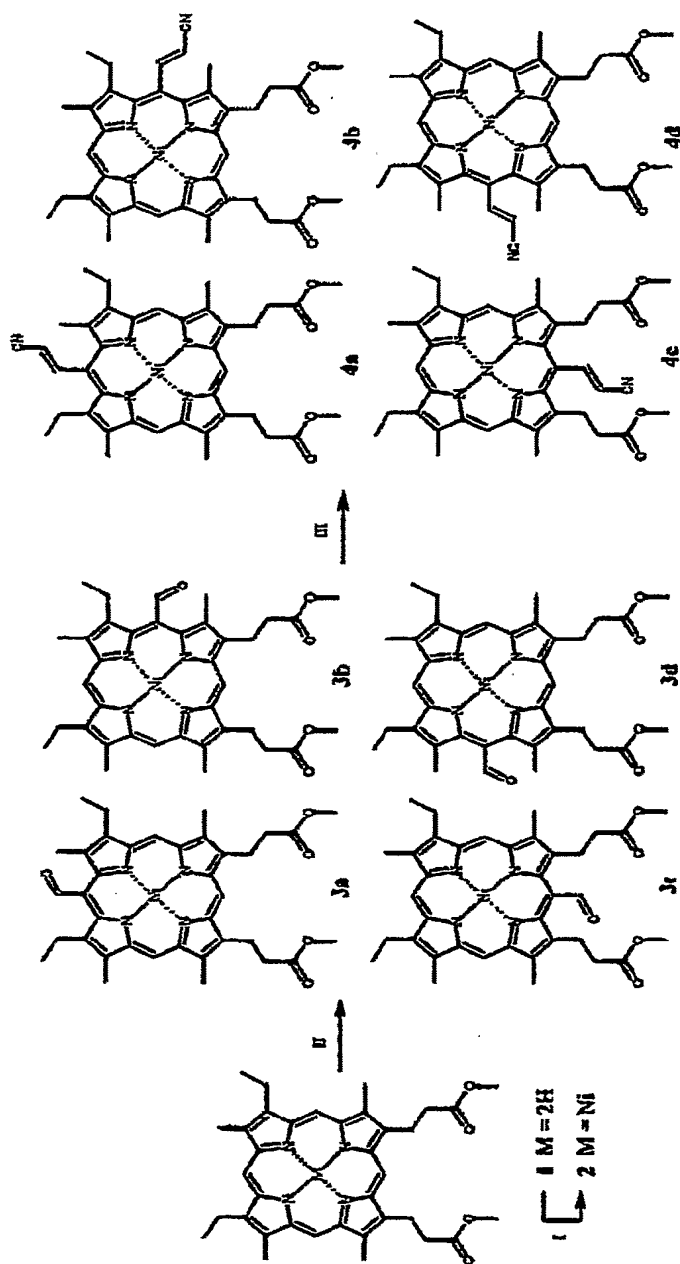
10. Porfyrieverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, met het kenmerk, dat deze 2-methoxycarbonylchinolino-[4,5,6,7-grs]-18-demethyl-18-de(2-methoxycarbonylethyl)-

mesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

11. Porphyrineverbinding zoals kan worden bereid met behulp van een werkwijze volgens een van de conclusies 1 tot 7, met het kenmerk, dat deze chinolino-[4,5,6,7-abt]-2-
5 demethyl-3-deethylmesoporfyrinatodimethylesternikkel(II) is.

12. Mesoacrylonitrilporfyrine bruikbaar als uitgangspunct voor de bereiding van een corresponderend chinolineporfyrinederivaat.

S1



S2

